

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932-1933 N° 186

Travail de l'Institut Bactériologique

Pouvoir bactéricide *in vitro* et *in vivo*
des Sels d'Or
pour le Bacille de Koch

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 24 Juin 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice RIGOT

Né le 2 Janvier 1907, à St-CHAMOND (Loire)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton. 42

—
1933

Pouvoir bactéricide in vitro et in vivo
des Sels d'Or pour le Bacille de Koch



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932-1933 N° 186

Travail de l'Institut Bactériologique

Pouvoir bactéricide *in vitro* et *in vivo*
des Sels d'Or
pour le Bacille de Koch

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 24 Juin 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice RIGOT

Né le 2 Janvier 1907, à St-CHAMOND (Loire)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton. 42

1933

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENO
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENO, ROCHET, BARRAL, ROLLET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
	PAVIOT
Cliniques chirurgicales	TIXIER
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements	VORON
Clinique ophtalmologique	X. BONNET, agrégé chargé de cours
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUANT
Clinique des maladies des femmes	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	COLLET
Clinique des maladies des voies urinaires	GAYET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	NOVE-JOSSERA...
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	COURMONT
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	CLUZET
Chimie biologique et médicale	FLORENCE
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	MANCEAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARTET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie externe	LERICHE
Pathologie interne	FROMENT
Pathologie et Thérapeutique générales	CADE
Anatomie pathologique	FAVRE
Chirurgie opératoire	FATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ARLOING (F.)
Médecine légale	ETIENNE MARTIN
Hygiène	ROCHAIX
Thérapeutique	SAVY
Pharmacie et Pharmacologie	LEULIER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOUT	DECHAUME	MORENAS
RHENTER	DEVIC	BERNHEIM	REBATTU Ch.
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL Ch.
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME Ch.
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN Ch.
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	FARVIER	
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. COURMONT, président; CADE, assesseur,
SAVY et BERNHEIM



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR H. RIGOT

A qui nous devons tout. Il fut notre premier maître. Il nous a toujours guidé avec la plus affectueuse tendresse. Qu'il trouve ici un témoignage de reconnaissance émue et de profonde affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR DE DOCTEUR PAUL COURMONT

*Professeur de Clinique et de Prophylaxie de la tuberculose
à la Faculté de Médecine de Lyon*

Nous n'avons jamais eu la bonne fortune de compter parmi ses élèves. Il a bien voulu nous confier ce sujet, nous faire profiter des travaux et des expériences faites sous sa direction à l'Institut bactériologique et à sa clinique de la Tuberculose, et nous faire le grand honneur de présider notre thèse. Nous le remercions et le prions d'agréer l'expression de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CADE

Professeur à la Faculté

Il fut pour nous plus qu'un maître,
et n'a cessé de nous prodiguer des
marques de sa bienveillance et de son
inaltérable bonté.

Nous le prions de trouver ici l'hom-
mage de notre sincère gratitude et
l'expression de notre très respectueuse
affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SAVY

Professeur à la Faculté

Nous garderons toujours le souvenir
de son précieux enseignement et de
son aimable accueil au cours du se-
mestre que nous avons eu le bonheur
de passer dans son service.

Nous sommes heureux de lui renou-
veler l'assurance de notre respectueux
attachement.

A notre Ami le Docteur PICHAT

Préparateur à l'Institut Bactériologique

*Nous lui devons le sujet de cette thèse,
une aide précieuse dans sa rédaction et
toutes les expériences que nous publions.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR PATEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COTTE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BERARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR CADE
MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHUT
MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

Interne suppléant

MONSIEUR LE DOCTEUR BERIEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SANTY
MONSIEUR LE DOCTEUR VIANNAY

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. TOBE
Médecin-Directeur des Sanatoriums d'Assy

Hommage de reconnaissance et de
fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. DEGEORGES

En témoignage de gratitude pour les
conseils et les marques d'affection qu'il
nous a toujours prodigués.

Pouvoir bactéricide in vitro et in vivo des Sels d'Or pour le Bacille de Koch

Introduction

L'étude de l'action bactéricide des sels d'or pour le bacille de Koch a été reprise ces années dernières sur un mode nouveau à l'Institut Bactériologique dans le Laboratoire de la Tuberculose de M. le Professeur Courmont, sous sa direction et sous son haut patronage par notre ami, le Docteur Pichat, qui y a consacré une partie de sa thèse.

Depuis, ces auteurs ont poursuivi, sur l'action bactéricide des sels d'or « in vitro » et « in vivo », des expériences qui sont l'objet de cette étude ; nous remercions M. le Professeur Courmont d'avoir bien voulu nous confier ce travail et notre ami Pichat de nous faire bénéficier de son expérience et de ses travaux sur le pouvoir bactéricide des sels d'or.

Nous diviserons notre sujet en cinq chapitres.

Dans le premier, nous décrirons les divers essais de recherche de l'action bactéricide des sels d'or, pour le bacille de Koch, pratiqués jusqu'à ces dernières années, et nous nous efforcerons d'exprimer les raisons qui peuvent expliquer les divergences des résultats.

Dans le second chapitre, après avoir résumé les données apportées ces dernières années sur l'action bactéricide des sels d'or « *in vivo* », nous apporterons sur ce sujet quelques précisions : quantité minima de sels d'or qu'il faut injecter pour obtenir une augmentation notable du pouvoir bactéricide; moment d'apparition et durée de cette action bactéricide ; mode d'injection pour obtenir un pouvoir bactéricide élevé, constant et persistant.

Dans le troisième chapitre, après avoir résumé les données antérieures sur l'action bactéricide des sels « *in vitro* », c'est-à-dire l'action bactéricide des dilutions auriques en eau peptonée glycinée, nous étudierons cette action bactéricide lorsque l'on modifie : d'une part, le milieu de dilution, d'autre part, le nombre des bacillesensemencés.

Dans le quatrième chapitre, nous essayerons de définir les rapports qui existent entre l'action bactéricide « *in vitro* » des sels d'or et leur action bactéricide « *in vivo* » ; le pouvoir bactéricide déterminé « *in vivo* » par l'injection aurique relève-t-il de l'action antiseptique des sels d'or ?

Le chapitre cinq diffère des précédents : en effet, nous avons pu constater qu'« *in vitro* » on pouvait accoutumer des bacilles de Koch à pousser en présence de sels d'or, même lorsque lesensemencements sont minimales. Ce sont ces expériences d'auro-résistance « *in vitro* » que nous relaterons dans ce chapitre, et nous discuterons s'il existe « *in vivo* » une auro-résistance.

- I. — Historique.
- II. — Action bactéricide des sels d'or « in vivo ».
- III. — Action bactéricide des sels d'or « in vitro ».
- IV. — Rapports de l'action bactéricide « in vitro »
des sels d'or avec leur action bactéricide « in
vivo ».
- V. — L'auro-résistance.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Nous n'avons pas l'intention de faire un historique de l'action thérapeutique des sels d'or, le « fabuleux métal » des alchimistes a été employé de tout temps ; nous voulons seulement discuter les travaux antérieurs sur le pouvoir bactéricide des sels d'or pour le bacille de Koch, ce qui nous conduira en même temps à en faire l'historique.

Nous ne sommes plus en effet à l'époque de Brantôme, de Paracelse, Horst, Poterius, etc... ; à notre époque, on s'efforce d'appuyer la thérapeutique non seulement sur la clinique, mais aussi sur des données expérimentales aussi précises que possible.

A vrai dire, on ne connaît guère la valeur de ces données expérimentales quelle que soit leur précision ; on expérimente sur l'animal, mais on ignore si l'homme réagit de la même façon ; nous allons décrire dans toutes ses modalités, avec un luxe de détails parfois exagéré, l'action bactéricide des sels d'or pour le bacille de Koch, mais il est difficile de définir les relations qui existent entre cette action bactéricide et les résultats que l'on peut obtenir en clinique de l'autothérapie ; peut-on affirmer sans discussion que du

fait que les sels d'or sont bactéricides « in vitro » et « in vivo », l'aurothérapie doit être en clinique une thérapeutique remarquable ?

L'histoire des recherches sur le pouvoir bactéricide des sels d'or est assez curieuse parce qu'à aucune époque les sels d'or ne furent employés autant que dans ces dernières années ; or, cette « vogue » des sels d'or a pour point de départ les travaux de Mollgaard, lui-même inspiré par Erlich, ce dernier étant lui-même encore le continuateur d'une vieille idée de Koch, et cette idée de Koch dérivait de la constatation qu'il avait faite de l'action bactéricide pour le bacille de Koch du cyanure d'or.

En effet, c'est en 1890, au Congrès International de Médecin de Berlin, que Robert Koch parla pour la première fois de l'action du pouvoir bactéricide expérimental d'un sel d'or ; il avait essayé « in vitro » le pouvoir bactéricide d'un grand nombre de substances : éthers acétiques, fuschine, gentiane, vapeurs de mercure, platine, etc..., et il avait conclu par ces paroles : « Je peux affirmer que le mélange de cyanure et d'or est, de toutes ces préparations, celle qui exerce l'action inhibitrice la plus intense en empêchant le développement du bacille à la dilution d'un demi-million. » Cela voulait dire qu'un demi-milligramme de cyanure d'or rendait stérile un litre de bouillon propre à la culture du germe de la tuberculose. Von Bering faisait d'ailleurs la même observation. Plus tard, ce principe fut battu en brèche : Lumière et Che-

vrotier, Calmette et Breton montrèrent que l'on pouvait facilement accoutumer les bacilles à pousser en présence de sels d'or ; on nia leur action bactéricide. D'ailleurs, dans le cyanure d'or quel est le toxique ? L'action toxique n'est-elle pas rattachable au radical Cy ? Ne connaît-on pas la toxicité extraordinaire de tous les cyanures ?

Il n'en est pas moins vrai que lorsque Erlich, après avoir montré les propriétés spéciales des métaux lourds dans la lutte contre l'infection, après avoir réussi brillamment contre la syphilis, s'attaqua à la tuberculose, dans la gamme de ces métaux lourds il choisit l'or, en se basant sur la vieille observation si discutable de Koch

Mollgaard a obéi aux idées d'Erlich ; après Erlich, il rechercha un complexe aurique idéal : le sel d'or parfaitement diffusible, dans lequel l'or serait dissimulé dans un groupe chimique complexe et stable de telle sorte que la concentration de l'ion métallique en dissolution aqueuse soit pratiquement égale à zéro, pouvant se décomposer dans l'organisme sans libération d'ion métallique et sans formation d'autres combinaisons toxiques, qui s'élimine lentement et soit susceptible enfin de pénétrer la cuticule du bacille de Koch et de diffuser à travers les membranes organiques.

C'est en somme à la suite de la vieille expérience discutable de Koch que Mollgaard recourut à l'hypo-sulfite double d'or et de sodium de Fordos et Gelis.

L'action bactéricide des sels d'or était en effet l'hypothèse et l'espérance de Mollgaard.

D'après ses expériences, dans un bouillon glycérimé à la dilution d'un millionième, la sanocrysine entravait considérablement la croissance des bactéries. A la concentration d'un cent millième, elle rendait toute culture impossible et tout repiquage absolument stérile. Si l'on versait de la sanocrysine dans des bouillons glycérimés adultes, elle ne supprimait pas le pouvoir pathogène des bacilles, et en injectant à des cobayes la membrane de culture, il obtenait le plus souvent leur tuberculisation ; Mollgaard reconnaissait que ses conclusions étaient provisoires.

Benfeld constata, comme Mollgaard, l'effet inhibitif à 1/100.000°. Mais Lopo de Carvalho et Ferreira de Miraensemèrent des bacilles de Koch sur des milieux de Petroff arrosés de sanocrysine à des dilutions variées ; or, au 15^e jour de la culture à 37°5, les colonies étaient très rares pour la solution à 1 % ; les bacilles repiqués sur un milieu dépourvu du médicament furent sans doute incapables de germer, mais ils avaient poussé dans le premier milieu. A la dilution de 1/500° et de 1/750°, la culture fut plus faible que dans les tubes témoins. A 1 pour 100, cette différence était beaucoup plus marquée.

Sweany et Wasik arrivèrent aux mêmes conclusions que Mollgaard pour les cultures sur gélose et sur bouillon ; mais une souche humaine mise au contact pendant 24 heures avec la sanocrysine à la concentration de 1 pour 2.000 et réensemencée sur un milieu de Petroff donna des cultures abondantes ; ils concluaient

qu'il fallait une dilution de $1/100^{\circ}$ pour observer un changement morphologique.

Madsen put obtenir, chez une espèce humaine, une inhibition pour une dilution de $1/100.000^{\circ}$, tandis qu'une concentration considérablement plus forte était nécessaire pour d'autres espèces, et qu'une concentration de la force de $1/25$ ne parvenait nullement à influencer une vieille culture de laboratoire. Madsen observa aussi que la composition du milieu jouait également un grand rôle ; pour entraver la même souche humaine, il lui fallut une concentration de $1/16.000^{\circ}$ sur bouillon glyciné, de $1/4.000^{\circ}$ sur le même milieu additionné de peptone, de $1/5.000^{\circ}$ sur milieu de Petroff, de $1/125.000^{\circ}$ sur gélose nutritive glycinée, etc... Suivant les cas, les colonies exposées à l'or eurent une teinte bien diverse : tantôt bleuâtre, tantôt chocolat foncé.

Arloing et Thévenot n'observèrent pas un pouvoir inhibiteur à un taux aussi élevé que les expérimentateurs précédents. Ils employèrent un bacille tuberculeux humain en culture homogène, à $1/100.000^{\circ}$ le développement fut identique à celui des témoins, il ne fut nul qu'à $1/100^{\circ}$.

M. le Professeur P. Courmont, également, dans une publication à la société médicale des Hôpitaux de Lyon, ne retrouve pas l'action bactéricide des sels d'or.

Les résultats de Calmette, Bosquet et Negre furent encore plus partiels ; ils mirent dans de l'eau physiologique vingt centigrammes de bacilles tuberculeux humains et de l'hyposulfite d'or à la dose de deux pour

cent par centimètre cube ; or, la présence de sanocrysine n'empêcha pas le développement de leur culture sur milieu de Pétroff, ni sur pommes de terre + bouillon glycérimé.

Les résultats de Bang furent presque entièrement négatifs ; quelques cultures furent enrayées à la concentration de 1/5.000°, mais d'autres poussèrent très bien à une dilution supérieure.

En résumé, ces expériences ne concordent que sur un point ; le pouvoir inhibiteur des sels d'or sur le développement des cultures, mais tandis qu'il est très intense pour quelques auteurs, il est presque nul pour les autres.

En somme, il semblait, et c'était les déductions de H. Mollard dans sa thèse, que l'action bactéricide des sels d'or était réglée ; tous les expérimentateurs ont dans ces dernières années nié ou fortement critiqué cette action bactéricide.

Il y a deux ans, au cours de recherches sur le pouvoir bactéricide pour le B. K. du sérum, des urines et du liquide pleural de sujets tuberculeux, faites avec MM. P. Courmont et H. Gardère, Pichat constata, en faisant les statistiques qui devaient être l'objet de sa thèse, que ces pouvoirs bactéricides étaient anormalement élevés chez tous les sujets traités par les injections auriques ; un nouveau chapitre était ajouté à sa thèse sur le pouvoir bactéricide en général, et celui des urines en particulier, le chapitre de l'action bactéricide *in vitro* et *in vivo* des sels d'or.

La constatation d'un pouvoir bactéricide « in vivo » élevé chez les sujets traités par l'or obligea à pratiquer de nouvelles expériences sur l'action bactéricide « in vitro » des sels d'or, puis sur les rapports de ces actions bactéricides in vitro et in vivo, travail commencé dans sa thèse se poursuit dans celle-ci.

En octobre 1932, P. Courmont, H. Gardère et P. Pichat publient, dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, et à la *Société de biologie*, les résultats de leurs travaux sur l'influence des sels d'or sur le pouvoir bactéricide des urines des tuberculeux pour le bacille de Koch, et la limite de leur action sur les cultures homogènes du bacille de Koch.

Les résultats ont été différents de ceux des expérimentateurs précédents : les sels d'or ont une action bactéricide, et cette démonstration de l'action bactéricide n'est qu'une question de technique ; en effet, les sels d'or sont bactéricides aux dilutions échelonnées de $5/1.000^{\circ}$ à $1/1.000.000^{\circ}$, particulièrement à celles qui s'échelonnent du $1/10.000^{\circ}$ au $1/250.000^{\circ}$ et que 5 cc. d'une de ces dilutions en eau peptonée glycinée sont susceptibles d'annihiler 20 millions de bacilles de Koch.

Dès lors, les résultats divergents des autres expérimentateurs s'expliquent : ces derniers ont souvent employé des concentrations considérables ; tous ont fait agir ces dilutions auriques sur des masses considérables de bacilles de Koch, cultures en voile, cultures sur pommes de terre ; c'était trop demander aux sels d'or, c'était expérimenter dans des conditions qui sont trop loin de celles qui se réalisent dans l'organisme ;

le chiffre de 20 millions de bacilles pour 5 cc. n'est-il pas déjà un chiffre considérable ?

D'autre part, à ce mode de recherche de l'action bactéricide *in vitro* des sels d'or, fut ajouté un autre mode de recherche de l'action bactéricide des sels d'or *in vivo*. M. le Professeur P. Courmont et son élève le D^r Henri Gardère avaient mis au point en effet une technique de recherche du pouvoir bactéricide du liquide pleural et du sérum sanguin chez les tuberculeux, MM. P. Courmont, Gardère et Pichat, étendirent cette méthode aux urines et se servirent de ces réactions si précises dont ils ont montré par ailleurs l'intérêt diagnostique et pronostique pour apprécier et démontrer l'action des sels d'or *in vivo*.

Ce sont leurs travaux déjà publiés et leurs nouvelles expériences faites à l'Institut bactériologique qui sont exposés dans notre thèse.

CHAPITRE II

Action bactéricide des sels d'or in vivo

Les données antérieures

*Travaux publiés de MM. P. Courmont, Gardère
et Pichat,*

1° Lorsque l'on compare les taux du P. B. dans le sérum, les urines, le liquide pleural, d'une part chez les tuberculeux en cours de traitement aurique, ou traités par les sels d'or dans les deux mois qui ont précédé la recherche du pouvoir bactéricide, d'autre part, chez les tuberculeux non traités, on constate que ces taux sont toujours élevés ou presque chez les tuberculeux en cours de traitement, ce qui ne s'observe pas chez les tuberculeux traités.

2° Lorsqu'on recherche chez les individus tuberculeux les pouvoirs bactéricides avant et après un traitement aurique, on constate que le pouvoir bactéricide est toujours plus élevé après le traitement qu'avant.

3° Lorsque l'on recherche chez un individu tuberculeux ou non, sur lequel on a pratiqué une injection de sels d'or, le pouvoir bactéricide, on constate que ce

pouvoir bactéricide s'élève après l'injection aurique et reste élevé un temps variable selon les individus et toujours plus long dans les urines que dans le sérum.

Les données nouvelles

Leur but

Les données nouvelles sont le fruit de nouvelles expériences faites dans le laboratoire de M. P. Courmont, à l'Institut bactériologique.

Elles ont essayé de fixer :

— La quantité minima de sels d'or qu'il faut injecter pour augmenter le pouvoir bactéricide ;

— Le moment d'apparition et la durée de cette action bactéricide ;

— Le mode d'injection pour obtenir un pouvoir bactéricide élevé, constant et persistant.

Les moyens employés pour atteindre ce but.

Pour atteindre ce but, il a été jugé bon :

1° De pratiquer des dosages en série du Pouvoir bactéricide du sérum et des urines (1).

(1) La technique employée est celle de P. COURMONT, H. GARDÈRE et P. PICHAT. On répartit le mélange d'urine et de bouillon dans quatre tubes de façon que ces tubes renferment respectivement : $1/8$, $1/4$, $1/2$ d'urine, le quatrième tube ren-

a) Chez des individus auxquels on a injecté des quantités minimales d'or par voie intra-veineuse.

b) Chez des individus auxquels on a injecté des quantités moyennes de sels d'or.

2° D'étudier le pouvoir bactéricide des malades en cours de traitement.

Constatations

1° INJECTIONS DE QUANTITÉS MINIMALES INTRA-VEINEUSES DE CRISALBINE.

Malade H : Tuberculose unilatérale sous-claviculaire cliniquement guérie.

— Avant l'injection d'or : P. B. s = +2

P. B. u = +1

— 2 heures après injection de 0.02

de Crisalbine : P. B. s = +8

— 4 heures après injection de 0.02

de Crisalbine : P. B. s = +2

Le pouvoir bactéricide pratiqué dans les urines des trois heures qui ont suivi l'injection s'est élevé à +8.

ferme de l'urine pure. Un cinquième sert de témoin et renferme une même quantité de bouillon. Tous les tubes sont ensemencés avec une goutte de culture homogène de bacille de la tuberculose correspondant à environ 20 millions de bacilles. Les tubes sont placés quinze jours à l'étude à + 37° et agités tous les jours. Le trouble variable qui s'observe indique une culture plus ou moins abondante. Les tubes qui restent clairs jusqu'au quinzième jour indiquent l'absence complète de culture à 1/8 (+ 8), ou 1/4 (+ 4), ou 1/2 (+ 2).

On appelle P. B. U. le pouvoir bactéricide des urines, et P. B. S. celui du sérum sanguin.

Le pouvoir bactéricide pratiqué dans les urines échelonnées de la 44^e heure après l'injection a été de + 1.

Malade G. : Tuberculose pleuro-pulmonaire subébrile.

— Avant l'or P. B. s = + 4

P. B. u = + 2

— 2 heures après injection de 0.01

de Crisalbine :

P. B. s = + 8

— 4 heures après injection de 0.01

de Crisalbine :

P. B. s = + 2

Le pouvoir bactéricide pratiqué dans les urines des trois heures qui ont suivi l'injection s'est élevé à + 8.

Le pouvoir bactéricide pratiqué dans les urines échelonnées de la 44^e heure à la 48^e heure a été de + 1.

Malade C. : Vieillard fibreux.

— Avant injection or : P. B. s = + 2

P. B. u = + 1

— 2 heures après injection de 0.01

de Crisalbine :

P. B. s = + 4

— 4 heures après injection de 0.01

de Crisalbine :

P. B. s = + 2

Le pouvoir bactéricide pratiqué dans les urines des trois heures qui ont suivi l'injection s'est élevé à + 8.

Le pouvoir bactéricide pratiqué dans les urines échelonnées de la 24^e à la 30^e heure a été de + 1.

2° INJECTIONS DE QUANTITÉS MOYENNES INTRAMUSCULAIRES D'ALLOCHRYSINE 0.05 ET 0.10.

Sujet P.

Avant injection (0.05)...	P. B. s = ± 4	P. B. u = ± 2
1 jour après.....	P. B. s = + 8	P. B. u = + 8
4 jours après.....	P. B. s = ± 8	P. B. u = + 8
1 mois après.....	P. B. s = + 4	P. B. u = + 4 (fort)
1 mois 1/2 après.....	P. B. s = + 4	P. B. u = + 1

Sujet F.

Avant injection (0.10)...	P. B. s = + 2	P. B. u = + 1
24 heures après.....	P. B. s = + 8	P. B. u = + 8
4 jours après.....	P. B. s = + 2	P. B. u = ± 4
7 jours après.....	P. B. s = + 2	P. B. u = + 1
21 jours après.....	P. B. s = + 2	P. B. u = + 1

Sujet B.

Avant injection (0.05)...	P. B. s = + 2	P. B. u = + 1
11 heures après.....	P. B. s = + 8	
22 heures après.....	P. B. s = + 4	
40 heures après.....	P. B. s = + 2	

Le pouvoir bactéricide pratiqué dans les urines échelonnées de la 19° à la 21° heure après l'injection a été de + 8.

Celui pratiqué dans les urines échelonnées de la 85° à la 90° heure après l'injection a été de + 2.

3° L'étude des pouvoirs bactéricides dans le sérum et les urines de malades en cours de traitement a montré que ces pouvoirs bactéricides restent à un taux à peu près constant, alors que les injections sont pratiquées deux fois par semaine, les doses employées étant de 0.10 et 0.20.

Conclusions

1° La dose de 0.02 paraît être la dose minima susceptible d'élever notablement le pouvoir bactéricide du sérum, mais cette élévation ne dure que quelques heures.

2° La dose de 0.01 suffit à élever notablement le pouvoir bactéricide des urines.

3° Lorsque l'on augmente les doses injectées, on augmente non pas tant le taux du pouvoir bactéricide que la durée de cette action bactéricide et cette durée varie selon les sujets pour des raisons que nous ignorons.

4° Lorsque les injections auriques sont répétées, après chaque injection le pouvoir bactéricide reste élevé plus longtemps qu'après l'injection princeps, comme s'il se produisait dans l'organisme une accumulation du pouvoir bactéricide.

5° Quoiqu'il en soit, on peut conclure que si l'on veut obtenir chez un individu un pouvoir bactéricide élevé et constant dans le sérum, il faut pratiquer des injections d'au moins 0.05 et au moins deux fois par semaine.

CHAPITRE III

Action bactéricide des sels d'or in vitro

Les données antérieures

In vitro en eau peptonée glycinée, les sels d'or sont bactéricides à des taux au delà et en deçà desquels il n'y a pas de pouvoir bactéricide.

La sanocrysine diluée en 5 centimètres cubes d'eau peptonée glycinée est bactéricide pour 20 millions de bacilles homogènes (souche S. Arloing et P. Courmont), aux concentrations échelonnées du $1/25.000^{\circ}$ au $1/250.000^{\circ}$ et irrégulièrement bactéricide aux concentrations de $1/25.000^{\circ}$ et échelonnées de $1/250.000^{\circ}$ à $1/1.000.000^{\circ}$; l'Allochrysine est bactéricide aux concentrations échelonnées de $1/2.500^{\circ}$ au $1/100.000^{\circ}$ et irrégulièrement bactéricide aux concentrations échelonnées du $1/100.000^{\circ}$ au $1/1.000.000$.

L'absence d'action bactéricide des dilutions auriques à haute concentration s'accompagne d'une précipitation aurique microscopique (coloration vert sombre) qui se fait au contact des bacilles, comme l'on peut s'en rendre compte au microscope.

Les expériences nouvelles

Leur but

Il a été de préciser :

Si l'action bactéricide des dilutions auriques varie avec le nombre des bacillesensemencés, quel est le nombre maximum des bacilles annihilés par une quantité déterminée d'une solution aurique de dilution déterminée ;

Si l'action bactéricide du sel d'or dilué varie avec le milieu de dilution.

Les moyens employés

Nous avons répété les expériences relatées dans la thèse du Docteur Pichat et ses travaux avec P. Courmont et Gardère, en utilisant les mêmes dilutions auriques et les mêmes quantités de ces dilutions (soit 5 cc.), et en faisant varier dans certaines d'entre elles le nombre des bacillesensemencés, dans les autres, la nature du milieu de dilution.

Lesensemencements ont varié de 400.000 à 1 milliard de bacilles pour 5 cc. du bouillon de culture.

Les milieux employés ont été l'eau peptonée glycinée, des mélanges d'eau peptonée glycinée avec soit du sérum, soit du liquide pleural et de l'eau physiologique.

Les expériences elles-mêmes

1° ENSEMÈCEMENT AVEC 20 MILLIONS DE BACILLES DE KOCH HOMOGÈNES de deux séries de 13 tubes contenant 5 cc. d'eau peptonée glycinée en présence d'Allochrysine dont les dilutions s'échelonnent du 1/500° au 1/5.000.000°.

Technique. — On a utilisé :

De l'eau peptonée glycinée :

Peptone Defresne..... 10 gr.

Glycérine. 40 gr.

Na Cl. 3 gr.

Eau. 1.000 gr.

La souche de bacilles homogènes S. A. P. C. (celle de S. Arloing et P. Courmont) entretenue depuis 32 ans à l'Institut bactériologique et telle que les réensemencements donnent en eau peptonée glycinée un trouble homogène visible en quelques jours.

Des tubes Pyrex gradués à 5 cc.

Dans chaque tube, nous avons mis 5 cc. d'eau peptonée glycinée et ajouté l'allochrysine de façon à obtenir des concentrations échelonnées du 1/500° au 1/5.000.000°.

Ces concentrations ont été obtenues de la manière suivante :

Tube N° 1 : dilution à 1/500 obtenue en ajoutant X gouttes d'une solution aurique à 1/50 dans 5 cc. d'eau peptonée.

Tube N° 2 : Dilution à 1/1.000 en ajoutant V gouttes de la solution aurique à 1/50.

- Tube N° 3 : Dilution à 1/2.500 en ajoutant II gouttes de la solution aurique à 1/50.
- Tube N° 4 : Dilution à 1/5.000 en ajoutant I goutte de la solution aurique à 1/50.
- Tube N° 5 : Dilution à 1/10.000 en ajoutant V gouttes de la solution aurique à 1/500.
- Tube N° 6 : Dilution à 1/25.000 en ajoutant II gouttes de la solution aurique à 1/500.
- Tube N° 7 : Dilution à 1/50.000 en ajoutant I goutte de la solution aurique à 1/500.
- Tube N° 8 : Dilution à 1/100.000 en ajoutant II gouttes de la solution aurique à 1/5.000.
- Tube N° 9 : Dilution à 1/250.000 en ajoutant II gouttes de la solution aurique à 1/5.000.
- Tube N° 10 : Dilution à 1/500.000 en ajoutant I goutte de la solution aurique à 1/5.000.
- Tube N° 11 : Dilution à 1/1.000.000 en ajoutant V gouttes de la solution aurique à 1/50.000.
- Tube N° 12 : Dilution à 1/2.500.000 en ajoutant II gouttes de la solution aurique à 1/50.000.
- Tube N° 13 : Dilution à 1/5.000.000 en ajoutant I goutte de la solution aurique à 1/50.000.

Chaque tube estensemencé avec une goutte d'une culture homogène ramenée à 4.000.000 de bacilles par centimètre cube en la diluant d'eau peptonée glycérianée jusqu'à ce qu'elle présente une transparence identique à celle de la culture numérée et formolée qui nous sert de témoin : c'est dire que l'ensemencement de

Tube	5 ^e jour	10 ^e jour	15 ^e jour	20 ^e jour	25 ^e jour	30 ^e jour	35 ^e jour	40 ^e jour	60 ^e jour
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	+	++
10	0	0	0	0	0	0	0	0	±
11	0	0	0	+±	++	+++	+++	+++	+++
12	0	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
13	0	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

A noter l'apparition dans le tube 2, au 35^e jour, d'une coloration verte.

3^e ENSEMENCEMENT AVEC 100 MILLIONS, 200 MILLIONS, 500 MILLIONS, 1 MILLIARD DE BACILLES HOMOGÈNES de deux séries de 13 tubes contenant 5 centimètres cube d'eau peptonée glycinée en présence d'Allochrysine à 1/50.000.

Nous avons utilisé cette concentration de sels d'or à 1/50.000 parce que d'après les expériences précédentes cette concentration est excessivement bactéricide.

Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tube	A l'ensemencement	40 h.	3 ^e jour	5 ^e jour	7 ^e jour	12 ^e jour	14 ^e jour	19 ^e jour	24 ^e jour	30 ^e jour	35 ^e jour
1	0		++	++	+	+	+	+±	±	++	+++
	0		++	++	+	±	±	+±	+±	++	+++
2	0	++	++	+++	++	+±	+	+	++	+++	+++
	0	++	++	+++	++	+±	+	+	++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Dans 1 = 100 millions de B. K.

Dans 2 = 200 —

Dans 3 = 500 —

Dans 4 = 1 milliard.

A noter, comme le met en évidence le tableau que, dans les tubes 2 et 1, les cultures, d'abord semblables à celles des témoins, ou un peu ralenties, ont présenté du 7^e au 24^e jour une longue phase d'arrêt, comme si les sels d'or n'avaient pu exercer leur action maxima qu'au bout d'un certain temps.

4° ENSEMENCEMENT AVEC 20 MILLIONS DE BACILLES DE KOCH HOMOGÈNES de deux séries de 13 tubes contenant 5 cc. d'un mélange constitué au $7/8^{\circ}$ par de l'eau peptonée glycinée et $1/8^{\circ}$ par du sérum humain en présence d'Allochrysine dont les dilutions s'échlonnent du $1/500^{\circ}$ au $1/5.000.000^{\circ}$.

Technique. — La même que dans les expériences 1 et 2.

A noter que le sérum présentait un P. B. = + 4.

Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tube	5° jour	10° jour	15° jour	20° jour	25° jour	30° jour	35° jour	40° jour	60° jour
1	+++								
2	+++	+++	++±	++±	++±	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	++±	++±	++±	+++	+++
6	+++	++	++±	++	++	++±	++±	+++	+++
7	+++	++	++	++	++	++±	++±	+++	+++
8	+++	++	++	++	++±	++±	++±	+++	+++
9	+++	++	++±	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10	+++	++	++±	+++	+++	+++	+++	+++	+++
11	+++	++±	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

A noter l'apparition, au 40° jour, dans les tubes 2, 3 et 4, d'une légère coloration verdâtre.

5° ENSEMENCEMENT AVEC 20 MILLIONS DE BACILLES DE KOCH HOMOGÈNES de deux séries de 13 tubes contenant 5 cc. d'un mélange constitué au $7/8^{\circ}$ par de l'eau peptonée glycinée et $1/8^{\circ}$ par du liquide pleural en présence d'Allochrysine dont les dilutions s'échelonnent du $1/500^{\circ}$ au $1/5.000.000^{\circ}$.

Technique : La même que dans les expériences 1, 2, 4.

A noter que le liquide pleural présentait un P. B. = + 4.

Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tube	5° jour	10° jour	15° jour	20° jour	25° jour	30° jour	35° jour	40° jour	60° jour
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6	+++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
7	+++	++	++	++	++	++±	++±	+++	+++
8	+++	++	++	++	++±	+++	+++	+++	+++
9	+++	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+++	+	+	+	±	±	±	±	++
11	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
13	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

A noter dans les tubes 1, 2, 3, 4, au 35° jour, une légère coloration verte.

6° ENSEMENCEMENT AVEC 400.000 BACILLES DE KCCII
HOMOGÈNES de deux séries de 13 tubes contenant 5 cc.
d'un mélange constitué au 7/8° *par de l'eau peptonée
glycérinée* et 1/8° *par du sérum humain* en présence
d'Allochrysin dont les dilutions s'échelonnent tou-
jours du 1/500° au 1/5.000.000°.

Technique : Celle des expériences 1, 2, 4, 5.

Le sérum présentait un P. B. = + 4.

Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

[illegible]

7° ENSEMENCLEMENT DE 400.000 BACILLES DE KOCH HOMOGENES de deux séries de 13 tubes contenant 5-cc. d'un mélange constitué au 7/8° par de l'eau peptonée glycinée et 1/8° par du liquide pleural en présence d'Allochrysine dont les dilutions s'échelonnent toujours du 1/500° ou 1/5.000.000°.

Technique : Est la même que pour les expériences 1, 2, 4, 5, 6.

Le sérum présentait un P. B. = + 4.

Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tube	5° jour	10° jour	15° jour	20° jour	25° jour	30° jour	35° jour	40° jour	60° jour
1	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	+	++	++	++	++	++	+++	+++	+++
6	+	±	±	+	+	+	+++	±	+++
7	0	±	±	±	±	±	+++	+	+++
8	0	±	±	±	±	±	+++	+	+++
9	0	±	±	±	±	±	±	++	+++
10	0	±	±	±	±	+	±	++	+++
11	0	±	±	+	±	±	+++	+++	+++
12	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
13	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

A noter, dans les tubes 1, 2, 3, 4, 5, au 40° jour, une légère coloration verdâtre.

8° ENSEMENTEMENT DE 20 MILLIONS DE BACILLES DE KOCH HOMOGÈNES de deux séries de 13 tubes contenant 5 cc. d'eau physiologique en présence d'Allochrysin dont les dilutions s'échelonnent toujours du 1/500° au 1/5.000.000°.

Toujours la même technique.

Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tube	5° jour	10° jour	15° jour	20° jour	25° jour	30° jour	35° jour	40° jour	60° jour
1	0	0	0	0	0	0	0	±	±
2	0	0	0	0	0	0	0	±	+
3	0	0	0	0	0	0	0	±	±
4	0	0	0	0	0	0	0	0	±
5	0	0	0	0	0	0	0	0	±
6	0	0	0	0	0	0	0	0	±
7	0	0	0	0	0	0	0	0	±
8	0	0	0	0	0	0	0	0	±
9	0	0	0	0	0	0	0	0	±
10	0	0	0	0	0	0	0	±	±
11	0	0	0	0	0	0	0	±	±
12	0	0	0	0	0	0	0	±	±
13	0	0	0	0	0	0	0	±	±
T	0	0	+	++	++	++	++	+++	+++

Conclusion

1° Ces expériences confirment l'existence d'un pouvoir bactéricide considérable des sels d'or pour le bacille de Koch, lorsque le « milieu » de dilution employé est l'eau peptonée glycinée ou même l'eau physiologique.

2° Elles montrent que ce pouvoir bactéricide existe surtout à des taux échelonnés du 1/2.500° au 1/1.000.000°. Elles confirment en somme les données précédemment établies.

3° Elles montrent en outre que le pouvoir bactéricide réel des sels d'or dilués en eau peptonée glycinée n'est plus qu'un pouvoir retardant plus ou moins important lorsque le nombre des bacillesensemencés est de 100 millions ou supérieur à 100 millions. Ce pouvoir retardant n'est même plus appréciable lorsque le nombre de bacillesensemencés est de 500 millions.

4° Lorsque l'on diminue le nombre de bacillesensemencés, lorsque ce nombre est par exemple de 400.000, l'échelle de l'action bactéricide des sels d'or s'étend, mais son extension ne paraît pas en rapport avec la diminution du nombre des bacillesensemencés.

5° Ces expériences montrent que 20 millions de bacilles de Koch sont annihilées par 5 cc. d'eau peptonée glycinée diluée d'Allochrysine à 1/100.000° ; c'est-à-dire que cinq millièmes de milligrammes d'Allochrysine peuvent annihiler 20 millions de bacilles de Koch.

Les calculs montrent qu'un bacille de Koch est annihilé par $\frac{1}{4.000.000.000}$ de milligramme d'Allochrysine. Or, un bacille de Koch pèse $\frac{2}{1.000^e}$ de milligramme.

Ainsi les sels d'or selon ces calculs sont susceptibles d'arrêter la végétation des bacilles de Koch à une dose qui représente le $\frac{1}{2.000.000^e}$ du poids de ces bacilles.

L'Allochrysine est au bacille de Koch en eau peptonée glycinée et à cette dilution de $1/400.000^e$ ce que serait pour un homme de 60 kilos un toxique qui le tuerait à la dose de 3 centigrammes.

Ces chiffres n'étant évidemment qu'une approximation imagée.

6° Le pouvoir bactéricide in vitro des sels d'or ne dépend pas seulement de leur concentration, mais aussi du « milieu » qu'on utilise pour diluer ces sels ; c'est ainsi que lorsqu'on utilise de l'eau peptonée glycinée additionnée de liquide pleural et surtout de sérum, le pouvoir antivégétatif considérable que nous avons observé dans le complexe eau glycinée + allochrysine fait place à un pouvoir antivégétatif beaucoup moins accentué.

Ainsi donc, aussi paradoxal que cela puisse paraître, l'addition de liquide pleural ou de sérum (qui présentent par eux-mêmes un pouvoir antivégétatif), au mélange eau peptonée glycinée + allochrysine, n'aboutit

pas à l'augmentation de la puissance bactéricide de ce mélange, comme l'on pourrait normalement le penser, mais à sa réduction.

Peut-on reprendre à ce sujet la notion classique du sérum tampon qui amortit tous les facteurs qui sont susceptibles d'agir sur lui, qu'ils s'agissent du facteur bacille de Koch ou du facteur sel d'or ?

CHAPITRE IV

Rapports de l'action bactéricide in vitro des sels d'or avec leur action bactéricide in vivo

Données antérieures

La question reste en suspens ; cependant MM. Courmont, Gardère et Pichat (*Thèse de Pichat et Soc. de Biol.*) notent que chez les sujets ayant reçu soit une injection, soit un traitement aurique, on pouvait observer l'existence d'un pouvoir bactéricide élevé, alors que l'on ne trouvait plus l'or même à l'état de traces dans le sérum et les urines. Cette persistance du pouvoir bactéricide en l'absence d'or décelable est extrêmement variable selon les sujets et ces variations relèvent de causes inconnues.

Données nouvelles

Les données anciennes sont d'un apport important, car elles montrent que, dans certains cas, le pouvoir

bactéricide provoqué par l'aurothérapie peut devenir indépendant de l'or injecté, et donc ne plus relever de l'action antiseptique des sels d'or constatée *in vitro*.

D'autre part, nous avons relaté dans le chapitre précédent que l'action bactéricide des sels d'or dilués dans un « milieu » contenant du sérum était extrêmement réduite.

Il semble donc, si l'on se reporte à la technique de mesure du pouvoir bactéricide que l'action bactéricide *in vivo* des sels d'or est plus ou moins indépendante de leur action antiseptique *in vitro*.

Mais ce ne sont pas là des preuves formelles.

Nous avons pensé en trouver une (et sa valeur théorique peut être discutée) dans les deux expériences suivantes.

Dans chacune de ces expériences, on injecte une quantité déterminée d'or à un individu, on dose la quantité d'or qui se trouve soit dans son sérum, soit dans les urines après l'injection, et on recherche les pouvoirs bactéricides du sérum et des urines avant l'injection, après l'injection, et le pouvoir bactéricide du sérum et des urines prélevés avant l'injection et additionnés d'une quantité d'or égale à celle que nous avons trouvée dans le sérum et les urines de cet individu après l'injection.

Première expérience : Sujet normal.

Avant injection de 0.05 d'Allochrysine : P. B. s = + 2

P. B. u = + 1

Après — — — P. B. s = + 8

P. B. u = + 8

Les dosages ⁽¹⁾ ont montré une quantité d'or dans le sérum correspondant à une dilution d'Allochrysine à 1/500.000° et dans les urines à 1/400.000°.

Les pouvoirs bactéricides du sérum et des urines de cet individu prélevés avant l'injection et additionnés d'allochrysine dans les proportions sus-indiquées ont été :

$$P. B. s = +2$$

$$P. B. u = +8$$

Deuxième expérience : Granulie froide.

Avant injection de 0.10 d'Allochrysine : P. B. s = +4

$$P. B. u = +4$$

Après — — P. B. s = +8

$$P. B. u = +8$$

Les dosages ⁽¹⁾ ont montré une quantité d'or dans le sérum correspondant à une dilution d'allochrysine à 1/800.000° et dans les urines à 1/200°.

Les pouvoirs bactéricides du sérum et des urines de ce malade prélevés avant l'injection et additionnés d'Allochrysine dans les proportions indiquées précédemment ont été :

$$P. B. s = +4$$

$$P. B. u = +8$$

Résultats

Ces deux expériences montrent que l'addition de sels d'or au sérum prélevé avant l'aurothérapie ne modifie

(1) Ces dosages ont été effectués à l'Institut Bactériologique, selon la technique de Harlsberg, par M. Morelon, docteur en Pharmacie.

pas le pouvoir bactéricide de ce sérum, et que, en ce qui concerne le sérum, l'action bactéricide *in vivo* est au moins en grande partie différente de l'action antiseptique *in vitro*.

En ce qui concerne les urines, il en est de même, bien que les chiffres indiqués plus haut vont à l'encontre de ces déductions : en effet, le Docteur Pichat a insisté dans sa thèse sur ce fait que les urines constituent, en présence de sels d'or, un milieu bactéricide supérieur à l'eau peptonée glycinée aurifiée : c'est ce qui explique que les quantités minimales d'allochrysine ajoutées aux urines prélevées avant l'injection aient modifié considérablement leur pouvoir bactéricide.

Conclusion

Il est difficile de préciser les rapports qui unissent les actions bactéricides *in vivo* et *in vitro* des sels d'or, mais l'on peut affirmer que leur action bactéricide *in vivo* est souvent indépendante de leur action bactéricide *in vitro* : les sels d'or antiseptiques *in vitro*, agissent *in vivo*, peut-être encore et en partie du fait de cette action antiseptique, mais surtout par un processus tout à fait différent, exacerbation des défenses de l'organisme...

CHAPITRE V

L'auro-résistance

I. — L'auro-résistance in vitro

Elle a été recherchée par les auteurs lyonnais : P. Courmont, Gardère, Pichat.

Par ensemencement massif de bacilles homogènes dans des dilutions auriques en eau peptonée glycinée, on accoutume ces bacilles à pousser en présence d'allochrysine.

On prépare ainsi trois souches de bacilles homogènes poussant .

La première en présence d'allochrysine au 1/1.500

La seconde — — — 1/125.000

La troisième — — — 1/2.500.000

Les trois souches dataient de trois mois.

On renouvela l'expérience N° 1 avec exactement la même technique et avec chacune de ces trois souches.

Deuxième expérience. — Ensemencement avec 20 millions de bacilles de Koch accoutumés à pousser en allochrysine au 1/125.000 de 2 séries de 13 tubes contenant 5 cc. d'eau peptonée glycinée en présence d'allochrysine dont les dilutions s'échelonnent du 1/500 au 1/5.000.000.

Les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Tube	5 ^e jour	10 ^e jour	15 ^e jour	20 ^e jour	25 ^e jour	30 ^e jour	40 ^e jour
1	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	++	+++	++±	++±	+++	+++	+++
6	+	+±	++	++±	+++	+++	+++
7	+	+±	++	++±	+++	+++	+++
8	+	±	±	+	++	++	+++
9	0	0	±	±	±	++	+++
10	0	0	++	++±	+++	+++	+++
11	+	+±	+++	+++	+++	+++	+++
12	+	++±	+++	+++	+++	+++	+++
13	+	++±	+++	+++	+++	+++	+++
T	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Conclusion

Si l'on compare ces trois tableaux à ceux de la première expérience, on ne peut pas ne pas être frappé par leur opposition.

Dans le tableau de la première expérience, le pouvoir bactéricide s'inscrit sur une vaste échelle ; dans ces trois tableaux, il n'y a plus de pouvoir bactéricide, mais seulement un pouvoir retardant plus ou moins marqué.

A noter un fait un peu paradoxal, c'est que dans la deuxième expérience, les tubes à haute concentration aurique ont présenté pendant les dix premiers jours une culture plus abondante que les témoins, comme si les bacilles accoutumés à pousser en présence de sels d'or poussaient mieux en leur présence qu'en eau peptonée pure.

II. — Le problème de l'auro-résistance se pose-t-il ?

Etant donné que nous avons montré que l'action bactéricide des sels d'or *in vivo* était en grande partie indépendante de leur action *in vitro*, il est impossible de conclure de l'existence d'une auro-résistance *in vitro* à celle de l'auro-résistance *in vivo*.

Cependant quelques faits plaident en faveur de la possibilité de l'existence *in vivo* d'une auro-résistance :

1° En clinique, on note souvent l'absence d'amélioration par l'aurothérapie au cours d'une rechute chez des sujets qui lors de leur premier accident avaient été considérablement améliorés par cette thérapeutique.

2° Nous avons constaté chez un de nos sujets d'expérience, individu sain, auquel on injectait de temps à autre, selon les besoins du laboratoire une quantité déterminée de sels d'or, qu'au bout d'un certain laps de temps son pouvoir bactéricide dans le sérum ne s'élevait plus après l'injection aurique.

On ne peut évidemment rien conclure de cas malgré tout peu nombreux ; d'ailleurs, cette question de l'auro-résistance est complexe, car elle peut relever de deux facteurs : accoutumance du bacille à l'action de l'or, ou accoutumance à l'or de l'organisme qui réagit moins bien.

Conclusions

I

I. — La recherche de l'action bactéricide des sels d'or nécessite une technique particulièrement précise.

II. — Elle nécessite l'emploi de dilutions auriques embrassant toutes les concentrations, et des ensemencements parfaitement dosés, c'est-à-dire pratiqués avec des bacilles d'une souche très stable et numérés (culture liquide, homogène (B. A. C.) de S. Arloing et P. Courmont).

III. — C'est ainsi qu'ont été établies les méthodes de dosage du pouvoir bactéricide du liquide pleural et du sérum sanguin décrites par Paul Courmont et H. Gardère, et la méthode de dosage du pouvoir bactéricide des urines décrite par Paul Courmont, H. Gardère et P. Pichat.

Ce sont ces méthodes qui ont été employées dans ce travail.

II

I. — Les sels d'or doivent être bactéricides *in vivo*, puisqu'ils augmentent le pouvoir bactéricide du sérum, des urines et du liquide pleural des individus malades ou non auxquels on les injecte.

II. — Ces actions bactéricides pour qu'elles soient notables nécessitent l'injection d'au moins 0,01 des sels auriques employés.

III. — Il faut que la dose soit plus importante pour que l'action bactéricide du sérum soit persistante ; l'action bactéricide provoquée par 0,05 d'allochryisine dans le sérum sanguin persiste environ 48 heures.

IV. — Mais cette action bactéricide se prolonge lorsque les injections se répètent, comme s'il y avait une accumulation de puissance bactéricide dans l'organisme, de sorte qu'avec l'emploi de deux injections par semaine d'une dose moyenne de sels d'or, on peut être assuré d'une action bactéricide du sérum à peu près permanent.

V. — La durée de cette action bactéricide ainsi d'ailleurs que son intensité sont sujettes à des variations importantes selon les individus.

III

I. — *In vitro* en eau peptonée glycinée, les sels d'or sont bactéricides à des taux au delà et en deçà desquels il n'y a pas de pouvoir bactéricide (Travaux de P. Courmont, H. Gardère et P. Pichat).

II. — La sanocryisine, diluée en 5 cc. d'eau peptonée glycinée s'est montrée bactéricide, pour 20 millions de bacilles de cultures homogènes, aux concentrations échelonnées du 1/25.000 au 1/250.000 et irrégulièrement bactéricide aux concentrations au-dessus de

1/25.000 et échelonnées de 1/250.000 à 1/1.000.000. L'allochrysine est bactéricide aux concentrations du 1/2.500 au 1/100.000 et irrégulièrement bactéricide aux concentrations échelonnées du 1/100.000 au 1/1.000.000.

III. — Lorsque ces conditions sont réalisées, la culture des bacilles de Koch peut être inhibée par une quantité de sels d'or égale au 1/2.000.000 de leur poids.

IV. — Cette action bactéricide *in vitro* des solutions auriques ne dépend pas seulement du taux de cette dilution, mais encore du nombre des bacilles qui y sontensemencés et de la nature du « milieu » de dilution.

C'est ainsi que si l'onensemence 100 millions, 500 millions et plus de bacilles homogènes dans 5 cc. d'eau peptonée glycinée additionnée d'allochrysine dans la proportion de 1/50.000, le pouvoir bactéricide est remplacé par un pouvoir retardant qui diminue lorsque l'on augmente le nombre des bacillesensemencés.

La nature du « milieu » de dilution joue un rôle considérable dans l'action bactéricide des sels d'or. L'eau peptonée glycinée et l'urine constituent des milieux de dilution qui favorisent au plus haut point l'action bactéricide des sels d'or ; le liquide pleural et surtout le sérum sanguin, qui présentent cependant normalement une action antivégétative, sont, lorsqu'on les mêle à l'eau peptonée glycinée, de mauvais milieux pour démontrer l'action bactéricide des sels d'or, aussi paradoxal que cela puisse paraître.

— 2 —

Il est difficile de définir les rapports qui unissent l'action bactéricide *in vitro* des sels d'or avec leur action *in vivo*.

Cependant on peut affirmer que l'action bactéricide *in vivo* des sels d'or est en grande partie indépendante de l'action que ces sels présentent *in vitro*.

V

I. — *In vitro* on accoutume facilement des bacilles à pousser en présence de sels d'or et ces bacilles ainsi accoutumés sont susceptibles de résister à l'action antivégétative que présentent les sels d'or pour les bacilles non accoutumés, quelles que soient les dilutions auriques employées.

II. — L'existence de l'auro-résistance *in vivo* est un problème qui se pose : il semble que d'une part le bacille soit susceptible dans certaines conditions de présenter une certaine auro-résistance, d'autre part, il semble que l'organisme s'accoutume dans certaines conditions à l'injection aurique et réagisse moins bien.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
LE DOYEN, Paul COURMONT.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 3 Juin 1933.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE

Bibliographie

- ARLOING (F.) et THÉVENOT (L.). — Action de la sanocrysine sur les bacilles tuberculeux en cultures homogènes de S. Arloing. (*Rev. de la tuberculose*, 8 ; 395-397, juin 1927).
- BANG. — Action des sels d'or dans la tuberculose expérimentale. (*British Medical journal*, 13 juin 1925).
- CALMETTE (A.). — Essai de chimiothérapie dans la tuberculose. (*Revue de la tuberculose*, 1922).
- CALMETTE (A.)-BOQUET et NÈGRE. — Quelques expériences relatives à l'action de la sanocrysine sur le bacille de Koch et sur la tuberculose expérimentale des rongeurs. (P. M., 20 février 1926. *Revue de la Tuberculose*, avril 1926.)
- COURMONT (Paul) et DUFOURT. — Action des métaux ou métalloïdes colloïdaux sur les cultures homogènes du bacille de Koch. (Société de Biologie, 20 novembre 1913.)
- COURMONT (Paul). — Action de l'aurothérapie dans la tuberculose. (Société Médecine des Hôpitaux de Lyon. *Lyon Médical*, 1929, II, p. 17.
- COURMONT (P.), GARDÈRE (H.) et PICHAT (P.). — Pouvoir bactéricide des urines des tuberculeux pour le bacille de Koch. Influence des sels d'or. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, t. CVIII, N° 30, 11 octobre 1932.
- Limite de l'action des sels d'or sur les cultures homogènes du bacille de Koch. *C. R. Société biologie*, t. CIX, n° 32, 28 octobre 1932.
- Accoutumance du bacille de Koch à pousser *in vitro* en milieu additionné d'un sel d'or. Cette accoutumance pose-t-elle le problème de l'auro-résistance *in vivo* ? Société de Biologie, 20 février 1933.

- Variations du pouvoir bactéricide des sels d'or sur le bacille de Koch *in vitro*, suivant la composition du milieu et le nombre des bacilles. *C. R. Société de Biologie*, juin 1933.
 - Rapports entre l'action bactéricide des sels d'or *in vivo* et *in vitro* vis-à-vis du bacille de Koch. *C. R. Société de Biologie*, 19 juin 1933.
 - Pouvoir bactéricide sur le bacille de Koch provoqué *in vivo* pour les sels d'or : apparition et durée ; influence de la dose ; dose minima. *Soc. Méd. des hôp. de Lyon*, juin 1933.
 - Le pouvoir bactéricide des urines des tuberculeux sur le bacille de Koch ; comparaison avec le pouvoir bactéricide du sang. Rôle des Sels d'or. (*Journal Médical français*, mai 1933.)
- CARVALHO (L. DE) et FERREIRA DE MIRA (Jr.). — Attempts to determine action of sodium gold thiosulphate on tubercle bacilli *in vitro* (*Compte rendu Soc. de Biol.*, 95 : 310-312, 2 juillet 1926).
- DORLE (M.). — Kelmgehalt von Wundpudergrundlagen und Desinfektionswirkung (Vergleichende Untersuchungen verschiedener Wundpuder mit dem Goldhaltigen Dazet-Puder). (*Méd. Klin.* 28 : 904-905, 24 juin 1932.)
- KNUD FABER. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocrysine. (Copenhague, *R. P.*, 1925.)
- FRY (R. M.). — Effect of sanocrysin on *B. tuberculosis* (*Brit. J. Exper. Path.* 7 : 174-176, août 1926).
- KARWACKI (L.), KRAKOWSKA (S.) et ZOLBERG (M.). — Action of gold salts (sanocrysine) on human tubercle bacillus ; habituation of bacillus (*Compte rendu Soc. de Biol.* 95 : 928-929, 19 octobre 1926).
- Action of gold salts on human tubercle bacillus ; sterilizing action (*Compte rendu Soc. de Biologie*, 95 : 930-931, 19 octobre 1926).

- KOVATS (F.) et DIRNER (Z.), — Effect of gold preparations and other chemikals on development of acid-fast and non acid-fast microbes (*Magyar orvosi Arch.* 31 : 571-578, 1930).
- LOEVY. — Nouveaux résultats obtenus par l'aurothérapie dans les infections chroniques (*Med. Klin.* 36 : 2 septembre 1932).
- MOLLARD. — Les sels d'or dans la tuberculose pulmonaire (*Thèse*, Lyon).
- MOLLGAARD. — Chemotherapy of tuberculosis (Copenhagen, 1924).
- Recherches expérimentales sur la sanocrysine (*Acta Tub. Scand.*, 1927).
- OSMAN (M. B.) — Experimental immunisation with bacteria detoxicated by gold chloride (*J. Immunol.* 13 : 243-264, mars 1927.)
- PICHAT. — Le pouvoir bactéricide des urines. Action bactéricide *in vitro* et *in vivo* des sels d'or pour le bacille de Kock (*Thèse*, Lyon, 1932).
- POIX. — Traitement chimiothérapique de la tuberculose pulmonaire (*Presse Médicale*, 1925).
- SCHNEIDER (M.) — Ueber die bakterizide Wirkung von Solganal *in vitro* und *in vivo* (*Schweiz. med. Wochenschr.* 58 : 776-782. 4 août 1928).
- SWEANY (H. C.) et EVANOFF (M.). — Effect of sanocrysin on tubercle bacillus after long exposure *in vitro* (*Am. Rev. Tuberc.* 14 : 523-532, novembre 1926).
- SNAPPER. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocrysine et sérum (*Revue de la tuberculose*, 1925).
- SWEANY (H. C.) et WASICK (M. M. W.). — Effect of sanocrysin on tubercle bacillus *in vitro* (*Am. Rev. Tuberc.* 12 : 316-328, décembre 1925).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique</i>	13
CHAPITRE II. — <i>Action bactéricide des sels d'or « in vivo »</i>	21
Les données antérieures.....	21
Les données nouvelles.....	22
Constatations	23
Conclusions	25
CHAPITRE III. — <i>Action bactéricide des sels d'or « in vitro »</i>	27
Les données antérieures.....	27
Les expériences nouvelles.....	28
Conclusions	39
CHAPITRE IV. — <i>Rapports de l'action bactéricide « in vitro » des sels d'or avec leur action bactéricide « in vivo »</i>	43
Données antérieures	43
Données nouvelles	43
CHAPITRE V. — L'auro-résistance	47
I. — L'auro-résistance <i>in vitro</i>	47
II. — Le problème de l'auro-résistance se pose-t-il ?	51
CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	57



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



